

ÜBER UNGEWÖHNLICHE FOLGEN DER MODERNEN
HOCHDRUCKBEHANDLUNG

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Roland Köstler
aus Nürnberg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153517_0232

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. F r a n k e

ÜBER UNGEWÖHNLICHE FOLGEN DER MODERNEN
HOCHDRUCKBEHANDLUNG

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Roland Köstler
aus Nürnberg

Würzburg 1958

Referent: Prof.Dr.med. H. Franke

Tag der Promotion: 25. 7. 58

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
I. Rauwolfia Serpentina	4
a) Allgemeines	
b) Provokation eines Herzversagens	
c) Fragliche Verschlimmerung eines Diabetes	
d) Psychische Störungen bis zur Psychose	
II. Hydrazinphthalazin (Hydralazin)	8
a) Anfängliche leichte Nebenwirkungen	
b) Rheumatoide Arthritis	
c) Lupus Erythematodes-ähnliches Syndrom	
III. Hexamethonium	13
a) Allgemeines	
b) Akute Vergiftung	
c) Chronische Vergiftung (Lungenfibrose)	
IV. Kombinationspräparate	14
V. Schlußfolgerungen für die Hochdruckbehandlung in der Praxis	15
Zusammenfassung	17

EINLEITUNG

In den letzten Jahrzehnten hat die medizinische Wissenschaft Erkenntnisse sammeln können, die das Gesicht der Heilkunde entscheidend gewandelt haben. Besonders die stürmische Entwicklung in jüngster Zeit mit ihren großen Entdeckungen hat eine ganz neue therapeutische Ära eingeleitet, und die "moderne Medizin" wäre ohne Chemotherapie, Narkose und Bluttransfusion - um nur einige wesentliche Etappen zu nennen - undenkbar.

Es gibt aber keinen absoluten Fortschritt ohne Rückschläge. Das gilt für die Medizin ebenso wie für die Technik. Auch die ärztliche Kunst muß, je vollkommener sie zu werden trachtet, immer wieder Versager und Enttäuschungen in Kauf nehmen. Am bekanntesten sind die Nebenwirkungen von Arzneimitteln und die möglichen Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen. Solche Belastungen der Therapie werden sich nie ganz vermeiden lassen und können im allgemeinen durch entsprechende Gegenmaßnahmen ausgeglichen werden.

Mit fortschreitender Modernisierung der Therapie sind in den letzten Jahren immer häufiger Nebenwirkungen beobachtet worden, die den Charakter eines selbständigen Krankheitswertes haben und im nordamerikanischen Schrifttum treffend als "Diseases of Medical Progress" bezeichnet werden.

Solche "Krankheiten medizinischen Fortschritts" unterscheiden sich von der üblichen Nebenwirkung dadurch, daß es sich meist um Syndrome, also ganze Symptomenkomplexe handelt, die auch nach Abbrechen der Behandlung weiterbestehen können. Mit einer Schädigung etwa infolge einer Überdosierung von Medikamenten hat die "Krankheit medizinischen Fortschritts" nichts zu tun; denn das

therapeutische Vorgehen ist überlegt und lege artis erfolgt. Allerdings ist es nicht immer möglich, zwischen diesen Syndromen und einer einfachen Nebenwirkung scharf zu trennen.

In der medikamentösen Therapie sind die Syndrome besonders häufig. Allein über die Nebenwirkungen der Antibiotica gibt es eine Fülle von Veröffentlichungen. Hier wird durch Vernichtung der physiologischen Darmflora die Verdauungsfunktion gestört, und die geschädigten Bakterienstämme werden von Keimen überwuchert, die gegen das betreffende Antibioticum resistent sind. Diese Überwucherung braucht nicht nur auf den Darm beschränkt zu bleiben. Pilzerkrankungen in verschiedenen Organen und hartnäckige Pneumonien können während oder nach der Behandlung genauso auftreten wie das "Anorektale Syndrom", ein brennender und juckender Afterschmerz, der oft noch Monate nach Absetzen des Mittels bestehen kann. Auch der - mitunter tödliche - anaphylaktische Schock zählt zu den "Krankheiten medizinischen Fortschritts", die durch Antibiotica entstehen können.

Von der Sulfonamid-Behandlung her sind ebenfalls schwere Folgeerscheinungen bekannt. Auch heute noch treten bei dieser Therapie gelegentlich Tubulusschädigungen (akute tubuläre Nekrose) unter dem Bild des akuten Nierenversagens auf. Als orale Antidiabetica können Sulfonamide eine Agranulocytose und Nierenversagen bewirken.

Die therapeutisch weitverbreiteten Steroide, entweder als synthetisches Nebennierenrinden-Hormon oder als ACTH lange Zeit hindurch gegeben, sind mitunter verantwortlich für ein Cushingartiges Syndrom für Hochdruck, Hyperglykämie und Glukosurie, Akne, Hirsutismus, Muskelschwund, Osteoporose und auch für psychische Veränderungen wie Apathie und Leistungsschwäche. Auch das "Adrenal-Exhaustion-Syndrom" - die Erschöpfung der Nebennierenrindenfunktion - kann eine Folge der Steroidbehandlung sein.

Je mehr sich die Anwendung sedativer und hypnotischer Medikamente - vor allem der sog. Tranquilizer - ausweitete, umso häufiger werden auch Nebenwirkungen beobachtet, die einen eige-

nen Krankheitscharakter haben. Die beiden bekanntesten Ataractica sind das Chlorpromazin und Miltaun. Nach Chlorpromazin kommt es gelegentlich zu einem Icterus, der durch Obstruktion der kleinen Gallenkanälchen hervorgerufen wird, nach Absetzen des Mittels aber prognostisch günstig ist. Wesentlich ernster sind die Gefahren einer Knochenmarkschädigung oder bei Geisteskranken einer deutlichen Verschlechterung des Gesamtzustandes und der Psychose selbst. Körperliche Störungen nach Miltaun sind relativ selten. Viel häufiger treten psychische Störungen auf, die sich bei betriebsamen Menschen als Verlangsamung, Depressionen, ja sogar als Suicidgefahr äußern, während stille Personen plötzlich geschäftig und hypomanisch werden.

Wie im Bereich der medikamentösen Therapie sind auch nach chirurgischem Vorgehen regelrechte Folgekrankheiten beschrieben worden. Nach Hypophysektomie (bei metastasierendem Mamma-Ca) und beiderseitigen Adrenalektomien (wegen maligner Hypertension) kommt es zu schweren hormonalen Ausfällen, die sogar den Charakter einer pluriglandulären Insuffizienz annehmen können. Die Sympaticusresektion hat u.U. eine bleibende Impotentia coeundi zur Folge. Ein bekanntes Syndrom sind auch die oft noch massiveren bleibenden Oberbauchbeschwerden, obwohl gerade dieser Schmerzen wegen cholecystektomiert wurde.

Es gibt noch eine Vielzahl von Symptomenkomplexen, die nach einer an sich durchaus angezeigten Therapie entstehen können. Hier konnten nur einige "Krankheiten medizinischen Fortschritts" angedeutet werden.

Ein Gebiet jedoch hat gerade in jüngster Zeit erheblich an Bedeutung gewonnen: Für die moderne Hochdruckbehandlung stehen heute Medikamente zur Verfügung, deren Verwendung bereits eine ganze Reihe unerwünschter und ungewöhnlicher Folgeerscheinungen ausgelöst hat. Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll es daher sein, die "Krankheiten medizinischen Fortschritts" auf dem praktisch so wichtigen Hochdruckgebiet nach der neuesten Literatur zusammenzufassen, sie zu beschreiben und aus ihrem Vorhandensein die entsprechenden Folgerungen für die tägliche Praxis zu ziehen. Da die Rauwolfia-Alkaloide und ihr Rein-Alkaloid Reserpin die

Hydralazine und der Ganglienblocker Hexamethonium am häufigsten gegen den Hochdruck eingesetzt werden, bleiben die folgenden Ausführungen auf diese drei Wirkstoffe beschränkt.

I. RAUWOLFIA SERPENTINA

Die Rauwolfia Serpentina Benth. gehört zur Pflanzenfamilie der Apocynaceen und ist in den tropischen Ländern weit verbreitet. In Indien wird sie seit altersher als Heilmittel benutzt. Pharmakologisch wurde die Rauwolfia Serpentina hauptsächlich von den indischen Autoren BHATIA und VAKIL erforscht. Die ersten deutschen Erfahrungsberichte stammen von VIDA und ARNOLD, die - mit Ausnahme des Stauungshochdrucks - alle Hypertonie-Formen mit dem Rauwolfia-Gesamtalkaloid behandelten und dabei einen fast gleichsinnigen therapeutischen Effekt beobachten konnten.

ACHOR, ANSON, GIFFORD und ROCHESTER behandelten 58 Patienten, die an essentieller Hypertonie litten, mit dem Gesamtextrakt der Rauwolfia Serpentina, bzw. mit dem Reinalkaloid Reserpin. Dabei stellten sie fest, daß sich bei einander entsprechenden Dosierungen die beiden Drogen in ihrer Wirkung kaum voneinander unterschieden.

Nach einer Behandlungsdauer von insgesamt 6 Monaten war der Blutdruck bei 40 % der Patienten zufriedenstellend gesunken. Die Nebenwirkungen waren im allgemeinen unbedeutend, bei der mit Rauwolfia Serpentina behandelten Gruppe allerdings häufiger und stärker. Die 58 Patienten erhielten 2 Monate lang entweder 0,4 mg Reserpin oder 400 mg Gesamtextrakt. In den nächsten beiden Monaten bekamen sie nur Placebo-Tabletten und in den letzten zwei Monaten wieder Gesamtextrakt bzw. Reserpin.

Nur bei 5 Patienten mußte die Therapie vorzeitig abgebrochen werden, da sich ihr Gesamtzustand wesentlich verschlechterte. Bei 2 Patienten traten unter der Behandlung zerebrale Durchblutungsstörungen auf, während ein anderer trotz stark her-

abgesetzter Dosierung starke krampfartige Unterleibsbeschwerden, Blutungen und Durchfall bekam. Bei 2 Patienten entwickelte sich eine schwere Gemütsdepression.

Die übrigen 53 Patienten überstanden die Behandlung verhältnismäßig gut, wenn auch teilweise mit unangenehmen, aber leichten Nebenwirkungen, wie Schwellungen der Nasenschleimhäute, Appetitssteigerung und Gewichtszunahme, Schläfrigkeit, Lethargie, Frösteln und Alpträumen.

PERERA beobachtete bei 5 Hypertonikern nach der Behandlung mit dem Gesamtextrakt der Rauwolfia Serpentina als Zeichen einer erheblichen Flüssigkeitsretention ausgedehnte Ödeme und venöse Blutdruckssteigerung.

Die 5 Kranken - 4 Frauen und 1 Mann mit fortgeschrittener Hypertonie einschließlich Gefäßbeteiligung - hatten vor Beginn der Behandlung weder Dyspnoe noch Ödeme oder Herzbeschwerden. Bei 4 Patienten war der Urinbefund negativ, nur einer hatte eine Proteinurie.

Alle Patienten wurden ambulant und oral behandelt, und zwar erhielten 3 täglich 2 mal 0,25 mg Reserpin (Serpasil) und die beiden anderen ebenfalls täglich 2 mal 100 mg Rauwolfia Serpentina (Raudixin).

Schon in der ersten Behandlungswoche entwickelten sich bei allen mäßige Ödeme an den Fußknöcheln. Bei 2 Patienten, bei denen sich die Ödeme auf die unteren Extremitäten ausdehnten, traten außerdem Rasselgeräusche auf. Einer klagte über Atemnot bei körperlicher Anstrengung; periorbital bestanden leichte Ödeme. Die beiden Patienten, bei denen die Flüssigkeitsretention am ausgeprägtesten war, nahmen innerhalb 3 Wochen um mehr als 1,8 kg zu. In beiden Fällen wurde eine geringe Proteinurie festgestellt. Das Differential-Blutbild war bei einem der beiden Patienten normal.

Nur einer der 5 Kranken reagierte auf die Therapie mit einer Blutdrucksenkung. Über Herzschmerzen klagte keiner; ebenso traten keine Herzrhythmusstörungen auf.

Als nach 3-4 Wochen die Rauwolfia-Behandlung ergebnislos abgebrochen wurde, verschwanden innerhalb der nächsten Woche alle Nebenerscheinungen.

Bei keinem der Patienten machten sich in den nächsten 3 Monaten Ödeme oder Herzsymptome bemerkbar. Ein Patient, der später nochmals mit Reserpin behandelt werden mußte, bekam daraufhin wieder Fußknöchelödeme, die aber nach Absetzen des Medikamentes sofort verschwanden. Die Ödemhäufigkeit war bei keinem der Patienten durch Änderungen der Diätkost bedingt.

DAMM und TRAUTNER sahen bei 2 arteriosklerotischen Hypertonikern infolge starken Absinkens des Blutdrucks nach Serpasil-Gabe kollapsähnliche Zustände, die am Tage der größten Blutdrucksenkung besonders stark auftraten.

Reserpin wird aber nicht nur gegen die Hypertonie eingesetzt. BARSÄ und KLINE haben 200 chronisch verwirrte Geistes- kranke mit Reserpin behandelt und waren mit dem therapeutischen Erfolg zufrieden. Bestimmte toxische Wirkungen des Medikamentes - wie z.B. Parkinsonismus und Konvulsionen - waren in keinem Fall von Dauer und verschwanden, sobald die Reserpin-Dosis verringert wurde. Die Autoren stellten fest, daß bei einigen Patienten die Besserung nur so lange anhielt, als Reserpin gegeben wurde. Immerhin 78 % der Patienten blieben aber auch nach Abschluß der Behandlung deutlich gebessert. Die Untersuchung dauerte 9 Monate. In diesem Zeitraum starben 3 Patienten. Ein Patient verübte am fünften Behandlungstag Selbstmord durch Erhängen. Ein anderer, der bis dahin scheinbar physisch gesund war, starb nach einem Monat Behandlung ganz plötzlich. (Leider wurde keine Obduktionsgenehmigung erteilt). Der dritte Patient, bei dem trotz einschlägiger Familienanamnese kein Diabetesverdacht bestand, starb nach 48 Stunden im diabetischen Koma, obwohl sofort Gegenmaßnahmen eingeleitet wurden. Dieser Patient hatte 3 Monate lang Reserpin erhalten. Es ist jedoch fraglich, ob hier Reserpin tatsächlich einen latenten Diabetes aktiviert hat.

SCHROEDER und PERRY berichten über 5 Patienten, bei denen durch die Reserpin-Behandlung Psychosen entstanden, die nach Absetzen des Medikamentes nur langsam schwanden. Andere Kranke wurden nervös, konnten nicht schlafen und litten unter seelischen Erschütterungen.

Bei 3 der 5 Patienten begann die Psychose mit erhöhter Nervosität, Schlaflosigkeit, Erregung und Depression. Die Fortsetzung der Therapie führte dann zu sporadischen, aber heftigen paranoischen Schüben mit Selbstmordtendenz, denen Intervalle mit klarer Einsicht folgten. Bei dem vierten Patienten trat nach parenteraler Reserpin-Gabe eine akute Psychose auf, die erst nach einer Woche abklang.

Auch MULLER, PRYOR, GIBBONS und ORGAIN beobachteten, daß sich bei 7 ihrer 93 Patienten, die durchschnittlich 6 Monate Rauwolfia-Präparate erhielten, schwere geistige Störungen entwickelten. Bei 2 von 28 Patienten traten diese Erscheinungen während der Behandlung mit täglich 100-700 mg Gesamtextrakt und bei 5 von 65 Patienten während der Reserpin-Behandlung mit täglich 0,6-4 mg auf. Am ausgeprägtesten waren Depressionen, teilweise mit Angstzuständen und reiner Angst. 2 Patienten hatten Selbstmordabsichten. In 5 Fällen war anamnestisch eine psychische Erregung vorausgegangen. Allerdings war - verglichen mit der gegenwärtig empfohlenen Dosierung von 0,5-1 mg pro die - die hier verabreichte Drogengabe bis zu 4 mg Reserpin täglich relativ groß. 2 Patienten reagierten auf Beruhigungs- und Unterstützungstherapie. Bei 5 Patienten waren Elektroschockbehandlungen notwendig.

ESSELLIER, GOERRE und WEGMANN behandelten den Hochdruck mit höheren Dosen Serpasil und zwar 5-40 mg pro die. Patienten, deren Hypertonie nephrogen bedingt war und mit pressorischen Krisen einherging sowie ein Kranker mit konvulsiver Encephalitis, die vorwiegend im Gebiet der Stamm-Ganglien lokalisiert war, sprachen auf diese Behandlung zwar gut an, bekamen als Nebenerscheinung aber einen Parkinsonismus.

Eine erfolgversprechende therapeutische Möglichkeit sehen

die Autoren in der Kombination des Serpasil bei hoher Dosierung mit Ritalin und bei niedriger mit Nepresol. Durch die Kombination mit 10 mg Ritalin pro die kann die tägliche Serpasil-Dosis bis auf 5 mg erhöht werden, ohne daß wesentliche Nebenwirkungen auftreten. Nur bei 2 Patienten, bei denen die Serpasil-Dosis auf 11 mg täglich gesteigert wurde, machte sich ein ausgesprochener Parkinsonismus bemerkbar. Mit der Kombination Serpasil und Nepresol (1-1,5 mg Serpasil und 50-150 mg Nepresol) erreichten ESSELIER und Mitarbeiter bei 30 % der damit behandelten Patienten eine signifikante Blutdrucksenkung. In 3 Fällen zwangen die Nebenwirkungen - besonders pektanginöse Beschwerden - zur Unterbrechung der Behandlung.

II. HYDRAZINPHTHALAZIN (Hydralazin)

Zu den ebenfalls heute gebräuchlichen Hochdruckmitteln gehören die Hydralazine und darunter ihre wichtigste Verbindung, das Hydralazin-Chlorid. Weit mehr als das Gesamtalkaloid der Rauwolfia Serpentina oder ihr Reinalkaloid treten im Gefolge der Hydralazin-Behandlung Nebenwirkungen auf, die regelrechte Syndrome bilden und damit tatsächlich den Charakter einer selbständigen "Krankheit medizinischen Fortschritts" annehmen.

Die Hydralazine sind chemisch hochaktive Stoffe mit Carboxyl- bzw. Sulfhydryl-Radikalen und haben eine große Affinität zu Schwermetall-Ionen. Sie können daher wahrscheinlich Fermentsysteme blockieren und auch Histaminase sowie die pressorische Substanz Pherentasin hemmen. Pharmakologisch fördert das Hydralazin die renale und mesenteriale Durchblutung, ohne die Hirndurchblutung zu vermindern. Gleichzeitig vergrößert es das Schlag- und Minutenvolumen. Die blutdrucksenkende Wirkung des Hydralazin-Chlorid soll auf dieser Verminderung des peripheren Strömungswiderstandes und einer spezifischen Wirkung auf das Mittelhirn beruhen.

Nach Beginn der Hydralazin-Behandlung können zunächst vorübergehende Nebenerscheinungen auftreten, die sich vor allem in Kopfschmerzen, Schwindelneigung, Nervosität, Angst, Tachykardie, Übelkeit, trockenem Mund und Dyspnoe äußern. Die meisten dieser Beschwerden lassen sich durch zusätzliche Gaben von Antihistaminica, Barbitursäure-Derivaten und Salicylaten beherrschen oder gehen nach Absetzen des Medikamentes gewöhnlich spontan zurück.

Die Hydralazin-Nebenwirkungen können sich aber auch bis zu Depressionen, Psychosen und sogar bis zum Koma steigern. Von diesen mehr oder weniger einzeln auftretenden pathischen Reaktionen abgesehen kann aber im Verlauf einer Hydralazin-Therapie als schweres selbständiges Krankheitsbild ein Nebenwirkungs-Komplex entstehen, der in der Fachliteratur unter dem Namen "Hydralazin-Syndrom" bereits mehrfach beschrieben wurde. Die Vermutung, daß bei Patienten, die schon früh unter Hydralazin-Nebenwirkungen leiden, das "Syndrom" erst später manifest wird, hat bisher keine Bestätigung gefunden.

Das Hydralazin-Syndrom zeigt in seinem klinischen, serologischen und histologischen Verhalten manche Ähnlichkeit mit den sogenannten "Kollagenosen", imponiert in seinem Anfangsstadium zunächst als "rheumatoide Arthritis" und erinnert in seiner klinisch ausgeprägten Form an einen akuten Lupus Erythematoses.

Nach den bisher vorliegenden Veröffentlichungen entwickelte sich das Hydralazin-Syndrom bei rund 9 % aller Patienten, die zwischen 400 und 640 mg Hydralazin-Chlorid länger als 6 Monate erhielten. Die ersten Anzeichen machten sich meist dann bemerkbar, sobald der diastolische Druck auf 90 mm Hg fiel.

DUSTAN und Mitarbeiter haben 139 Hochdruckpatienten mit Hydralazin-Chlorid behandelt und konnten bei 13 Kranken das Hydralazin-Syndrom beobachten. Bei allen 13 bestand zunächst eine sogenannte rheumatische Phase mit Schmerzen, Rötung und Schwellung vor allem der Fingergrundgelenke. Für 8 Patienten blieb diese "rheumatoide Arthritis" die einzige Nebenwirkung. Die Serumelektrophorese zeigte bei 3 von den 8 und bei den übrigen 5 von allen 13 Kranken eine Verminderung der Albumine und Vermehrung der

Alpha- und Gamma-Globuline.

Bei den letzten 5 Patienten war das Hydralazin-Syndrom voll ausgeprägt. Die Kranken hatten hohes Fieber und klagten über starke Schmerzen im Brustkorb und im Leib. Es bildeten sich pleurale, perikardiale und Gelenkergüsse, die Haut wurde gegen ultraviolette Licht empfindlich, und an Händen und Unterarmen entstanden erythematöse Ausschläge.

Dr. PERRY und SCHROEDER sahen das Syndrom bei 17 von 211 Patienten infolge einer verzögerten toxischen Hydralazin-Wirkung. Auch hier war das Syndrom durch verschiedene Stadien gekennzeichnet. Je nach Schwere des Falles bestanden nur Arthralgie, akute rheumatoide Arthritis oder das Bild eines disseminierten Erythematodes. Im einzelnen gehörten zu den Befunden in 8 Fällen eine mikro- oder normocytaire Anämie, bei 4 Patienten eine Leukopenie, bei 8 Kranken Hautausschläge, Splenomegalie bei 3 und Drüsen-schwellungen bei 5 Patienten.

Bei 3 Kranken - davon 2 mit Erythematodes-ähnlichem Krankheitsbild und 1 mit typischen Erythematodes-Zellen im Blut - wurde die Hydralazin Therapie ohne Verringerung der Dosis fortgesetzt. Einer dieser Fälle verlief folgendermaßen:

Eine Patientin hatte mit 38 Jahren einen apoplektischen Insult, bei dem der systolische Blutdruck betrug 280 mm Hg. Im Laufe der nächsten vier Jahre, in denen die Patientin ständig über Schwindel, Kopfschmerzen und Atemnot klagte, fiel ihr Gewicht von 101,6 auf 55,3 kg.

Bei der Krankenhausaufnahme bestand ein Blutdruck von 173/107 mm Hg. Am Tage der Entlassung war er mit 0,5 g Hydralazin und einem Maximum von 2,5 g Hexamethonium-Chlorid täglich auf 173/107 mm Hg reguliert. Die Medikation wurde oral fortgesetzt. Innerhalb eines Jahres sank der Blutdruck allmählich weiter und konnte gut beherrscht werden. Die Patientin war in ihrer Aktivität und Ernährung in keiner Weise behindert.

Ein Jahr nach ihrer Entlassung bekam die Patientin plötz-

lich Schüttelfröste, eine Dysurie, Anorexie, leichte Fußödeme und eine Polyarthrititis. Der Blutdruck lag im Durchschnitt bei 144/99 mm Hg. Nach weiteren 2 Monaten kamen leichte Petechien an den Armen, generalisierte Drüenschwellungen und Leberschwellung dazu.

Daraufhin wurde die Hydralazin-Dosis von 0,5 auf 0,25 täglich verringert. Nach abermals 2 Monaten fanden sich noch Lupus-Erythematodes-Zellen im Blut.

Die maximale Nachmittagstemperatur, die vorher zwischen 38,6 und 39,4° C schwankte, sank nach der Dosis-Verringerung auf 37-38° C. Etwa 2 Wochen später besserte sich auch das Allgemeinbefinden zusehends, obgleich die Temperatur noch viermal über 38° C stieg. Diese febrilen Intervalle verschwanden nach Cortison-Gaben. Nach 6 Wochen stationärer Behandlung schwankte der Blutdruck täglich zwischen 225/120 und 140/70 mm Hg mit einem Mittelwert von 164/96 mm Hg. Zur Zeit der Entlassung nahm die Patientin täglich 1,875 mg Hexamethonium-Chlorid, 1,9 mg Protoveratrin und 8 mg Alseroxylon (Rauwiloid).

Von MULLER, RAST, PRYOR und ORCAIN liegen Berichte über 53 Patienten vor, die 1-23 Monate lang Hydralazin erhielten. Von den 6 Patienten, bei denen sich das Hydralazin-Syndrom entwickelte, erkrankte nur einer unter dem Bild eines generalisierten Lupus Erythematodes mit hohem Fieber, Arthritis, Periarthrititis, exsudativer Pleuritis und Lupus Erythematodes-Zellen im Blut. Dieser schwere Zustand konnte nur mit ACTH und Cortison gebessert werden. Bei den übrigen Patienten beschränkte sich das Syndrom auf die schon erwähnte rheumatoide Arthritis.

Die Fahndung nach Lupus Erythematodes-Zellen im Blut war in 2 von 5 Fällen positiv. Allerdings hatten auch 2 Kranke, bei denen sich sonst keine Hydralazin-Nebenwirkungen zeigten, diese Zellen im Blut.

Eine Störung der Blutbildung im Knochenmark durch die Hydralazin-Behandlung hört nach den Erfahrungen der Autoren auf, sobald das Medikament abgesetzt wird.

Bei ihren klinischen Versuchen mit Hydralazinen in der Hochdruckbehandlung haben auch KUMMER und LA ROSEE erhebliche Nebenerscheinungen gesehen. Bei fast allen ihren Patienten war kurz nach Einnahme des Präparates eine Tachykardie augenfällig. Im EKG von mehreren Patienten, die nach der Einnahme über stenokardische Beschwerden klagten, konnten sie ST-Senkungen und T-Abflachungen feststellen. Eine überhaupt negativ reagierende Patientin bekam so schwere stenokardische Anfälle, daß das Mittel abgesetzt werden mußte. Bei einer anderen Kranken mit Hochdruck bei Diabetes mellitus stieg nach der Hydralazin-Behandlung der Blutdruck unter stärksten Kopfschmerzen und Schwindelgefühl sogar etwas an; auch hier mußte die Behandlung unterbrochen werden.

Auf Grund der auffallenden Beziehungen zum Lupus Erythematoses und den Kollagenosen überhaupt wurde auch die Frage untersucht, ob das Hydralazin-Syndrom mit diesen Krankheiten verwandt bzw. identisch sei.

LANSBURY und auch andere Autoren sind der Auffassung, daß sich das Hydralazin-Syndrom von den Kollagenosen unterscheidet. Dafür sprechen u.a. die Reversibilität des Syndroms, das seltenere Auftreten von Lupus Erythematoses-Zellen, die Häufigkeit bei Männern und die verhältnismäßig geringen positiven Harnbefunde wie Hämaturie, Zylindrurie und Proteinurie. Lediglich in therapeutischer Hinsicht reagieren das Hydralazin-Syndrom und der Lupus Erythematoses ähnlich: beide sprechen gut auf ACTH und Cortison an.

Wie das Syndrom eigentlich zustande kommt, hat sich bisher nicht feststellen lassen. Die Meinungen sind geteilt. Einige Autoren sind der Ansicht, daß es sich um eine allergische Reaktion handelt, während andere in dem Hydralazin-Syndrom das Ergebnis einer pharmakologisch veränderten Mittelhirnfunktion sehen.

III. HEXAMETHONIUM

Das Hexamethonium - oder genauer - das Hexamethoniumchlorid gehört zu den Ganglienblockern, also zu der Gruppe von Medikamenten, die über die Ganglien des autonomen Nervensystems ihre blutdrucksenkende Wirkung entfalten. Aus der Art des Wirkungsmechanismus geht schon hervor, daß eine selektive Beeinflussung nur des Blutdrucks praktisch nicht möglich ist. Alle Ganglienblocker - es gibt außer Hexamethonium noch zahlreiche andere chemische Verbindungen dieser Art - rufen daher in der für die Blutdrucksenkung notwendigen Dosierung wohl oder übel Nebenwirkungen hervor, die sich als hartnäckige Obstipation, Harnverhaltung, Akkommodationsstörungen und Lichtscheu, Fröstelneigung, allgemeine Schwäche und Schwindelgefühl bemerkbar machen können.

Das Hexamethonium unterscheidet sich durch die Schwere seiner Nebenwirkungen wesentlich von den anderen Ganglienblockern. Einmal kann die Überdosierung des Mittels - wie bei anderen Ganglienblockern auch - eine akute Vergiftung hervorrufen, die durch eine vollständige Paralyse des Vegetativums gekennzeichnet ist. Ein solch schweres Bild ist aber nur bei azotämischen Patienten möglich, deren geschädigte Nieren das Medikament nicht mehr ausscheiden können.

Andererseits aber haben LANSBURY und RODGERS neuerdings auch eine chronische Vergiftung nach Hexamethonium beschrieben, die praktisch ein eigenes Krankheitsbild prägt. Bei 8 Patienten mit maligner Hypertonie führte die nach der Hexamethonium-Behandlung schnell zunehmende Atemnot zum Tode. Die Obduktion ergab, daß sich bei allen Patienten in kürzester Zeit eine interstitielle fibröse Pneumonie entwickelt hatte. Histologisch erinnerten die Lungenveränderungen an die pulmonale Form einer Sklerodermie und an die fibrösen interstitiellen Lungenveränderungen des sogenannten HAMANN-RICH-Syndroms. KLEINFELDER und LONGIN weisen darauf hin, daß HANSEMANN in Deutschland dieses Syndrom schon 1915 als selbständige Krankheitseinheit beschrieben hat.

IV. KOMBINATIONSPRÄPARATE

In dem Bestreben, die manchmal alarmierenden Nebenwirkungen der Rauwolfia-, Hydralazin- und Hexamethonium-Behandlung möglichst auszuschalten oder doch niedrig zu halten, sind verschiedentlich Versuche gemacht worden, dies Ziel durch Kombination von jeweils zwei der beschriebenen Substanzen in geringerer Dosierung zu erreichen. Diesen Gedanken hat auch die pharmazeutische Industrie aufgegriffen und entsprechende Kombinationspräparate geschaffen.

ESSELLIER und Mitarbeiter wählten die bereits erwähnte Serpasil-Hydralazin-Kombination, konnten damit aber die Nebenwirkungen in Form pektanginöser Beschwerden nicht ganz ausschalten. Immerhin ist bei dieser Kombination die stimulierende Hydralazin-Wirkung durch die sedativ-entspannende Serpasil-Wirkung kompensiert, während sich beide Substanzen in ihrem blutdrucksenkenden Effekt synergistisch ergänzen.

Eine andere Kombination von Hydralazin mit Hexamethonium empfehlen PERRY und SCHROEDER, mit der in "angemessenen" Dosen schwere und maligne Formen der Hypertonie wirksam beherrscht werden können. Aber auch hier machten sich die schon erwähnten Nebenwirkungen in Form des Hydralazin-Syndroms störend bemerkbar.

Bei schwereren Hypertonien lehnt ARNOLD Standard-Kombinationen ab, weil in solchen Fällen die Kombination ganz individuell dosiert werden muß.

V. SCHLUSSFOLGERUNGEN FÜR DIE HOCHDRUCKBEHANDLUNG IN DER PRAXIS

Seit Einführung der Rauwolfia-Alkaloide in die Hochdrucktherapie steht dem Arzt eine Reihe hochwirksamer Arzneimittel für die Behandlung der Hypertonie zur Verfügung.

Abgesehen von den wenigen Hypertonieformen, bei denen eine kausale Therapie möglich ist, beschränkt sich die moderne Hochdrucktherapie auch heute noch auf die symptomatische Behandlung der vielen Patienten mit einem sogenannten essentiellen Hochdruck und der Kranken, deren Hypertonie sekundär, insbesondere nephrogen bedingt ist.

Ziel einer jeden Hochdruckbehandlung ist der Schutz des arteriellen Gefäßsystems, namentlich des Herzens, des Gehirns und der Nieren vor bleibenden Schädigungen durch die Blutdruckerhöhung.

Gerade die moderne Hochdruckbehandlung mit intensiv wirkenden Mitteln, die aber nicht frei von Nebenwirkungen sind, stellen Arzt und Patient gleichermaßen vor Probleme. Für den Arzt besteht einmal das pädagogische Problem, den Patienten davon zu überzeugen, daß etwa auftretende Nebenwirkungen eines bestimmten Mittels seinen therapeutischen Wert bei weitem nicht aufwiegen. Außerdem ist die Hochdruckbehandlung für den Arzt aber auch ein therapeutisches Problem. Er muß sich auf jeden seiner Hochdruckpatienten einstellen, ihn genau beobachten und kontrollieren und das für diesen Patienten geeignetste Mittel nicht nur finden, sondern auch ganz individuell dosieren, um etwaigen Nebenwirkungen so gut wie möglich vorzubeugen. Die ständige Blutdruckkontrolle des Patienten und die Kontinuität der Behandlung sind unbedingt notwendig, weil eine intermittierende Gelegenheitstherapie schnell zu einer Resistenz allen Hochdruckmitteln gegenüber führen kann und die dabei auftretenden Blutdruckschwankungen schwerste, u.U. sogar tödliche Komplikationen heraufbeschwören können.

ARNOLD hat die Erziehung des Patienten zur Selbstbehandlung vorgeschlagen, indem der Patient mehrmals täglich seinen Blutdruck selbst mißt und danach das Medikament entsprechend dosiert. Gegen diesen Vorschlag spricht allein schon die beim Patienten nur selten vorhandene Bereitschaft zur konsequenten Durchführung. Außerdem entgleitet der Kranke, der dann eine mögliche Therapie-Resistenz selbst objektivieren kann, sehr schnell der ärztlichen Führung.

Den Patienten stellt die moderne Hochdruckbehandlung vor das Problem, um seiner Gesundheit willen die Unbequemlichkeiten einer streng geregelten Lebensführung und möglicher Nebenwirkungen auf sich zu nehmen. Da die vorstehend beschriebenen Nebenwirkungen u.U. recht unangenehm sein können, gehören Einsicht und Intelligenz dazu, sie trotzdem in Kauf zu nehmen.

In seiner Lebensweise muß der Patient auf regelmäßige und eher knappe Nahrungszufuhr - gegebenenfalls in Form einer geeigneten Diät - bedacht sein, ausreichende Freizeit haben und sich möglichst entspannen.

Nur wenn beide - Arzt und Patient - bereit sind, alle Forderungen zu erfüllen, die eine moderne Hochdrucktherapie an sie stellt, kann der Einsatz von Rauwolfia Serpentina, Hydralazin und Hexamethonium trotz der zum Teil schweren Nebenerscheinungen bleibenden Erfolg bringen.

Im allgemeinen ist das Rauwolfia-Alkaloid für die tägliche Praxis, insbesondere für die ambulante Behandlung am geeignetsten. Hydralazin und vor allem der Ganglienblocker Hexamethonium eignen sich besser für die klinische Behandlung und sollten in der Praxis nur nach sorgfältiger Auswahl und unter sorgfältiger Kontrolle verwendet werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Begriff der "Krankheit medizinischen Fortschritts" wird anhand einiger Beispiele kurz erläutert.

In der modernen Hochdruckbehandlung werden heute die Rauwolfia Serpentina, die Hydralazine und das Hexamethonium am häufigsten verwendet. Diese drei Wirkstoffe verursachen Nebenerscheinungen, die teilweise den Charakter eines selbständigen Krankheitsbildes annehmen.

Das Gesamt-Alkaloid der Rauwolfia Serpentina bzw. sein Reinalkaloid Reserpin senken den Blutdruck signifikant und zufriedenstellend. Zu den leichteren Nebenwirkungen gehören hauptsächlich Durchblutungsstörungen, Ödeme und gelegentlich Parkinsonismus. Beunruhigender sind pektanginöse Beschwerden und psychische Störungen, die sich bis zur schweren Psychose steigern können.

Die Hydralazine wirken ebenfalls gut blutdrucksenkend, haben aber wesentlich stärkere Nebenwirkungen, die sich u.a. in Kopfschmerzen, Tachykardie, Übelkeit, Schwindelgefühl und Dyspnoe äußern, sich aber bis zu Depressionen, Psychosen und sogar bis zum Koma steigern können.

Eine typische Nebenerscheinung der Hochdruckbehandlung mit Hydralazin ist das sogenannte "Hydralazin-Syndrom", das in seinem klinischen, serologischen und histologischen Verhalten den sogenannten "Kollagenosen" ähnelt. In seinem Anfangsstadium imponiert es als rheumatoide Arthritis und erinnert in seiner klinisch ausgeprägten Form an einen akuten Lupus Erythematoses. Das Syndrom tritt bei etwa 9 % der Patienten auf, die länger als 6 Monate mit mindestens 400-600 mg Hydralazin täglich behandelt werden. Das Syndrom ist ein von den Kollagenosen verschiedenes Krankheitsbild, spricht aber wie diese auf ACTH und Cortison gut an. Die Entstehung des Hydralazin-Syndroms ist noch nicht geklärt.

Hexamethonium kann wie alle ganglienblockenden Hochdruckmittel durch Überdosierung eine akute Vergiftung auslösen, die durch eine Paralyse des Vegetativums gekennzeichnet ist.

Es ist aber der einzige blutdrucksenkende Ganglienblocker, der eine chronische Vergiftung verursacht, die das selbständige Krankheitsbild einer fibrösen interstitiellen Pneumonie prägt. Histologisch besteht Ähnlichkeit mit der pulmonalen Form einer Sklerodermie und dem HAMANN-RICH-Syndrom. Die Krankheit verläuft tödlich.

Kombinationen zwischen jeweils zwei Wirkstoffen (Reserpin und Hydralazin o.a.) mildern die Nebenwirkungen, können sie aber nicht ganz aufheben. Der blutdrucksenkende Effekt wird trotz geringerer Dosis der Einzelkomponenten synergistisch gesteigert.

Als Schlußfolgerung für die moderne Hochdruckbehandlung in der Praxis ergibt sich, daß Arzt und Patient die Bereitschaft zur langdauernden und individuellen Therapie mitbringen.

Rauwolfia Serpentina eignet sich für die Praxis am besten. Hydralazin und Hexamethonium sollten wegen der gefährlichen Nebenwirkungen möglichst nur in der Klinik verwendet werden.

Herrn Professor Dr.med. H. Franke möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und seine wertvollen Ratschläge danken.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ACHOR, R.W.P., J.Amer.Med.Ass., 159,841, 1955
N.O.HANSON and
R.W.GIFFORD:
2. ARNOLD, O.H.: Dtsch.med.Wschr., 81,1948, 1956
3. BARSA, J.A. and J.Amer.Med.Ass., 158,110, 1955
N.S.KLINE:
4. BÖHNER, E. und Dtsch.med.Wschr., 80,929, 1955
H.THEOBALD:
5. DAMM, G. und Dtsch.med.Wschr., 79,39, 1954
H.TRAUTNER:
6. DUSTAN, H.P., J.Amer.Med.Ass., 154,23, 1954
R.D.TAYLOR,
A.C.CORCORAN and
J.H.PAGE:
7. ESSELLIER, A.F., Schweiz.med.Wschr., 85,808, 1955
J.GOERRE und A.WEGMANN:
8. FÜNGERS, A. und Dtsch.med.Wschr., 81,304, 1956
K.KAISER:
9. HENSLE, L.: Schweiz.med.Wschr., 83,1162, 1953
10. KLEINFELDER, H. und Ärztl.Wschr., 12,169, 1957
F.LONGIN:
11. KÜHNS, K., MEYER- Klin.Wschr., 31,690, 1953
HOFMANN, G. und
K.HÖPFNER:
12. KUMMER, P. und Münch.med.Wschr., 95,729, 1953
R.v.LA ROSEE:
13. LANSBURY, J. and Bull.Rheumatic Dis., 5,85, 1955
T.B.RODGERS:
14. LÜHR, K.: Zschr.Kreisl.forsch.(Darmstadt),
45,321, 1956
15. MULLER, J.C., W.W.PRYOR,J.Amer.Med.Ass., 159,836, 1955
J.E.GIBBONS and
E.S.ORGAIN:
16. MULLER, J.C., J.Amer.Med.Ass., 157,894, 1955
C.L.RAST jr., W.W.PRYOR
and E.S.ORGAIN:

- | | |
|---|--|
| 17. PERERA, G.A.: | J.Amer.Med.Ass., <u>159</u> ,439, 1955 |
| 18. PERRY, H.M.jr. and
H.A.SCHROEDER: | J.Amer.Med.Ass., <u>154</u> ,670, 1954 |
| 19. PÜTZ, L. und
H.POSTHOFEN: | Dtsch.med.Wschr., <u>79</u> ,1257, 1954 |
| 20. SCHROEDER, H.A. and
H.M.PERRY jr.: | J.Amer.Med.Ass., <u>159</u> ,839, 1955 |
| 21. SCHRÖDER, J. und
W.STRIK: | Münch.med.Wschr., <u>99</u> ,744, 1957 |
| 22. SCHUMANN, H.: | Klin.Wschr., <u>31</u> ,712, 1953 |
| 23. SPECKMANN, J.: | Therap.Gegenw.(Berlin), <u>94</u> , H.2,
1955 |
| 24. STETTBACHER, A.: | Praxis, Bern, <u>44</u> ,138, 1955 |

LEBENS LAUF

Ich wurde am 4. Juni 1923 in Nürnberg geboren. In meiner Heimatstadt Marienbad (CSR) besuchte ich die Volksschule und fünf Klassen des dortigen Real-Gymnasiums. Die restlichen drei Klassen absolvierte ich an der deutschen Oberschule in Pilsen mit dem Abschluß der Reifeprüfung.

1942 wurde ich zum Wehrdienst einberufen und stand bis zum Kriegsende im Fronteinsatz. Nach der Entlassung aus der Kriegsgefangenschaft nahm ich im Winter-Semester 1946/47 das zahn-medizinische Studium an der Universität Würzburg auf, nachdem ich bereits 1942 an der Karls-Universität in Prag als stud. med. immatrikuliert war. Da ich mein Studium zum großen Teil als Werkstudent finanzieren mußte, war ich gezwungen, dieses für mehrere Semester zu unterbrechen. Im Winter 1952/53 legte ich das zahnärztliche Staatsexamen an der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg ab.

Anschließend war ich als zahnärztlicher Assistent und Praxisvertreter tätig. Am 1.1.1958 habe ich mich in eigener Praxis in Frankfurt a.M. niedergelassen.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe. Ein mir früher zugeteiltes Thema habe ich ordnungsgemäß zurückgegeben.

Island Köster

